

Untersuchungen zur Therapie
Organischer Arterieller
Durchblutungsstörungen
mit Naftidrofuryl

BOHDAN CZEPAK

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555409_0059

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR THERAPIE
ORGANISCHER ARTERIELLER DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN
MIT NAFTIDROFURYL

Inaugural — Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bohdan R. Czepak
aus Warren, Ohio, USA

M ü n c h e n 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hess
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 10. 1973

*Herrn Professor Dr. H. Hess danke ich
für die Überlassung des Themas und die
Unterstützung bei der Untersuchungen.*

*Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. Ringhofer
danken für die Unterstützung bei der
statistischen Auswertung.*

meinen Eltern

I	Einführung	
	Einleitung	11
	Einteilung der Angiopathien	12
	Klinik	12
	Physiologie und Pathophysiologie	13
	Therapie	14
	Pharmakologie des Naftidrofuryls	15
II	Eigene Untersuchung	
	Fragestellung	16
	Methode der Untersuchung	16
III	Ergebnisse	
	Deskriptive Statistik	17
	Analytische Statistik	18
IV	Diskussion	19
V	Zusammenfassung	20
VI	Literatur	28

EINLEITUNG

Die obliterierenden Gefäßerkrankungen verschiedener Genese und verschiedener Lokalisation in ihren Spätstadien sind einander morphologisch so ähnlich, wenn nicht gleichartig, daß sie sich klinisch und histologisch kaum unterscheiden.

Aufgrund dieser Tatsache wurden sie unter der nosologischen Einheit „obliterierende Angiopathien“ zusammengefaßt. Die Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheiten ist noch nicht ausreichend geklärt. Von mehreren Theorien über deren Ursache wird von einer behauptet, daß die Ursache in pathologischen Gerinnungseigenschaften zu suchen sei. Eine andere wiederum sieht die Genese in einer Läsion der Gefäßwand und dadurch eingeleiteter überkompensierter Heilung (46). Die Vertreter der Abscheidungs- theorie sehen in Ablagerungen von Elementen des strömenden Blutes an der Innenwand und nachfolgender Endothelialisierung dieser Abscheidungen das Wesen der obliterierenden Angiopathien (28).

Die radikale Zunahme von Gefäßerkrankungen und ihre Bedeutung besonders in Ländern mit hohem wirtschaftlichen Wohlstand kann leicht aus amerikanischen Statistiken über Todesursachen in den USA von 1937 und 1967 ersehen werden. Von 1.450.427 Todesfällen im Jahre 1937 starben 204.570, das sind 14%, an kardiovaskulären Krankheiten aufgrund einer Arteriosklerose. Dreißig Jahre später, 1967, betrug die Zahl bereits 1.002.111 bzw. 54% aus den insgesamt 1.851.323 Todesfällen (43).

In einer Studie von KANNEL et al. (29): „Intermittent Claudication Incidence in the Framingham Study“ wurde festgestellt, daß eine ausgesprochene Zunahme der Claudicatio intermittens bei Menschen mit Koronargefäßleiden zu beobachten ist. — Zunahme der Gefäßerkrankung bedeutet Auftreten beziehungsweise Zunahme der Claudicatio intermittens. Mit diesem Stadium der obliterierenden Gefäßerkrankung soll sich die vorliegende Arbeit befassen.

Einteilung der Angiopathien

Die Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems weisen entzündliche Verlaufsformen oder Angiitiden auf — in diesen Formen werden alle Wandschichten von dem entzündlichen Prozeß betroffen. Daraus resultiert eine Gefäßwandveränderung, die fast immer in den betroffenen Segmenten thrombotische Wandabscheidungen induziert, welche dann zu Lumeneinengung bzw. zum Verschuß führt. — Die degenerativen Formen, bei denen es erst allmählich zu einer Arterienwandveränderung kommt, haben jedoch das gleiche Schicksal (28).

Die Entstehung der obliterierenden Arteriosklerose wird durch bestimmte Faktoren, sog. Risikofaktoren, begünstigt, von denen nachfolgenden große Bedeutung beigemessen wird: Übergewicht, Hypertension, Zigarettenrauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Hypotheriose, Plethora und psychologischen Stress (1, 10, 14, 18, 19, 20, 22, 28, 35, 37).

Klinik

Besteht eine ungenügende Durchblutung bei peripheren obliterierenden Angiopathien, so kommt es zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, dessen Größe vom Ausmaß und der Lokalisation der Einengung bzw. des Verschlusses abhängt. Der Mangel an Sauerstoff führt zu einem Hypoxämieschmerz, dessen charakteristisches Zeichen sich in der Claudicatio intermittens ausdrückt und das den Patienten in die ärztliche Praxis führt.

Je nach Schwere des Leidens und der Lokalisation des befallenen Arteriensegmentes lassen sich die obliterierenden Angiopathien nach Stadien und Lokalisationstypen einteilen.

Die Einteilung nach Fontaine umfaßt vier Stadien:

Stadium I: Keine Beschwerden unter alltäglichen Belastungsbedingungen. Ausgebildeter funktionstüchtiger Kollateralkreislauf.

Stadium II: Claudicatio intermittens.

Stadium III: Ruheschmerzen.

Stadium IV: Nekrose.

Die Einteilung nach der Lokalisation kennt den Beckentyp, den Oberschenkeltyp und den Unterschenkeltyp.

Beckentyp:

Schmerzen im Bereich des Beckengürtels, Klaudikationsschmerzen im Oberschenkel und in der Wade. Potenzstörungen. Fehlen der Pulse von der A. femoralis an abwärts. Strömungsgeräusche über der Aortenbifurkation oder den Aa. iliacae.

Oberschenkeltyp:

Klaudikationsschmerz in der Wade. Fehlen der Kniekehlen- und Fußpulse. Strömungsgeräusche im Verlauf der A. femoralis.

Unterschenkeltyp:

Vorfuß-, Sohlen- oder Gewölbeschmerzen. Fehlen der Fußpulse, keine Strömungsgeräusche.

Physiologie und Pathophysiologie

Die Arterien verteilen das Blut auf die verschiedenen Organe und Organsysteme. Diese Verteilung erfolgt nach den metabolischen Bedürfnissen der Gewebe je nach ihrer Tätigkeit. Nimmt die Tätigkeit der Gewebe, z. B. Beinmuskulatur, beim Gehen zu, so steigt das Durchblutungsvolumen entsprechend dem Bedürfnis an. Diese Anpassung erfolgt durch neurale, humorale und lokale Regulationen.

Diese Kreislaufregulationen dienen einem gesunden Organismus zur Erhaltung seiner Homöostase. Kommt es aber in Arterien zu einem Strombahnhindernis, dann reagiert der Organismus mit kompensatorischen Maßnahmen: Reduzierung funktioneller Widerstände distal des Verschlusses, Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung und Entwicklung eines Kollateralkreislaufs.

Die Entwicklung des Kollateralkreislaufs erfolgt durch den erheblichen Druckunterschied zwischen Ästen proximal und Ästen distal des Verschlusses. Der Druck distal des Hindernisses sinkt stark ab. Der große Druckunterschied treibt das Blut von den Ästen proximal des Verschlusses über anatomisch präformierte Verbindungen zu Ästen distal des Verschlusses, was in den letzteren zu einer Stromumkehr führt.

Entwickelt sich ein solcher Verschuß langsam, dann kann sich gleichzeitig ein Kollateralkreislauf bilden, der die Blutversorgung zumindest unter Ruhebedingungen oder bei geringer Belastung gewährleistet und der Betroffene registriert den totalen Verschuß des Gefäßes gar nicht (25, S. 240—244). Bei rasch eintretender Obliteration einer Arterie erfolgt die Kollateralkreislaufentwicklung erst nachträglich. Das Beschwerdebild wird dann von der Zeit, Zahl und dem Kaliber der sich bildenden Kollateral-

gefäße bestimmt. Das Blutvolumen, das die Kollateralen durchströmt, entspricht dem Grad der Kompensation. Nach rascher Obliteration soll die maximale Leistungsfähigkeit der Kollateralen in $1\frac{1}{2}$ bis 2 Jahren erreicht sein (5).

Therapie

Setzt ein Strombahnhindernis ein und die kompensatorischen Maßnahmen reichen nicht mehr aus, dann folgen die erwähnten klinischen Symptome. Um die Lage zu verbessern, muß das Blutvolumen jenseits des Verschlusses mittels chirurgischer oder medikamentöser Maßnahmen erhöht werden. Um gleichzeitig eine Progredienz oder neue Verschlüsse zu vermeiden, müssen Risikofaktoren, wenn sie erkannt sind, ausgeschaltet bzw. bei Stoffwechselstörungen diätisch und medikamentös korrigiert werden.

Je nach Art, Lokalisation und Dauer des bestehenden Strombahnhindernisses haben sich die folgenden chirurgischen Maßnahmen bewährt: Thrombendarteriektomie, Sympathektomie, Gefäßtransplantate bzw. Kunststoffprothesen und im Femoro-Poplitea-Bereich bei kurzstreckigen Verschlüssen Gefäß-Bougierung (28).

Medikamentös können akute und einige chronische Arterienverschlüsse mit geeigneten Lysefermenten (Streptokinase, Urokinase) behandelt werden. Die Lysebehandlung reduziert gleichzeitig die Blutviskosität und begünstigt dadurch eine bessere kapilläre Durchblutung. Die Blutviskositätsreduzierung kann auch durch Fibrinogenolyse mit Arvin erreicht werden.

Zur Verhütung von Gerinnungsthromben hat sich die Antikoagulantiendauerprophylaxe bewährt. Neuerdings hat Azetylsalizylsäure als ein Thrombozytenaggregationshemmer — Verhütung von Abscheidungsthromben — an Interesse gewonnen (26, 27, 28).

Die therapeutischen Maßnahmen, die das Blutstromvolumen durch die Kollateralen steigern, fördern auch deren Ausbildung. Zu den einfachsten und effektivsten Methoden, die diese Erfordernisse erfüllen, gehört das systematische, aktive Training in Form von Gehen, Schwimmen und Ratschow'schen Rollübungen. Auch intraarterielle Infusionen von ATP können die Entwicklung eines Kollateralkreislaufes beschleunigen.

Die meisten bekannten Vasodilatoren bewirken einen systematischen Blutdruckabfall und damit eine Verminderung des Druckgefälles zum distal des Verschlusses liegenden Gefäßbereich, was zu einer weiteren Verminderung der Durchblutung in diesem Gebiete führen würde. Sie sind für die Therapie obliterierender Angiopathien nicht geeignet. Geeignet wäre ein Medikament, das mittels Verminderung des peripheren Widerstandes eine Durchblutungszunahme bewirken kann, ohne einen Abfall des System-

drucks herbeizuführen (26, 38). Die Wirksamkeit eines solchen Medikamentes müßte allerings durch einen doppelten Blindversuch erwiesen werden. Dem Medikament NAFTIDROFURYL* ist eine solche pharmakologische Wirkung zugeschrieben worden.

Pharmakologie des Naftidrofuryls

Naftidrofuryl [2-Tetrahydrofuryl-3- (1-naphthyl)-propionsäure- β -diäthyl-aminoäthylester-hydrogenoxalat] ist der einzige Wirkstoff des Präparates Dusodril^R, im Ausland: Praxilene. Die Substanz hat die Summenformel $C_{26}H_{35}NO_7$ und das Molekulargewicht 437,54. Naftidrofuryl bildet weiße Mikrokristalle, die in Wasser, Äthanol und Chloroform leicht löslich und in Äther unlöslich sind. Der Schmelzbereich der Kristalle liegt bei 107—110° C.

Nach dem Bericht von Fontaine et al. (16) zeichnet sich Naftidrofuryl durch eine ganglioplegische und postganglionär-hemmende Wirkung aus. Diese Eigenschaften wurden an wachen und narkotisierten Katzen sowie an narkotisierten Hunden demonstriert. Ebenfalls konnte Fontaine et al. am isolierten Rattendarm eine spasmolytische Wirkung von Naftidrofuryl auf die glatte Muskulatur von etwa achtfacher Stärke des Papaverin demonstrieren. Eine Wirkung auf die Noradrenalin-speichernden Granula wie auf die Noradrenalin-Rezeptoren der Gefäßwand wurde nicht beobachtet. Daß diese Eigenschaften der Substanz zu einer erhöhten arteriellen Durchblutung führen, wurde am narkotisierten Hund durch Messung mit dem Scippley-Wilson-Rotameter geprüft und bestätigt (15, 16, 17).

KAPPERT (30), KLEMM (35) und PUEL et al. (40) prüften die Wirkung von Naftidrofuryl auf die periphere Muskeldurchblutung an Gesunden und an Patienten mit obliterierenden Angiopathien via der 133-Xenon Clearance-Methode und beobachteten eine signifikante Mehrdurchblutung. PERRIN (39) kam zu dem selben Ergebnis auf Grund des „build-up“-Tests, bei welchem der Anstieg der lokalen Radioaktivität nach i. v.-Injektion von J^{131} registriert wurde. Gute klinische Ergebnisse nach Behandlung von Patienten mit obliterierenden Angiopathien von Stadium II bis IV werden von mehreren Beobachtern behauptet (2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 31, 44, 45).

Ähnliches wie die periphere Durchblutungsverbesserung nach Verabreichung von Naftidrofuryl wurde auch im Hirnkreislauf festgestellt. EICHHORN (13) berichtet auf Grund seiner zerebralen radiocirculographischen Untersuchungen über eine Zunahme der Hirndurchblutung besonders bei Patienten mit frischen zerebralen Insulten. QUADBECK (41)

R DUSODRIL. Hersteller: Lipha Arzneimittel GmbH, Essen.

stellte durch EEG-Auswertung bei Ratten im Sauerstoffmangeltest fest, daß Naftidrofuryl die Ernährungssituation des Gehirns bei Sauerstoffmangel eindeutig verbessert und daß mit C^{14} markierte Glukose im Gehirn von mit Naftidrofuryl behandelten Ratten in höherer Konzentration auftrat als bei der Kontrollgruppe. Gleiche Ergebnisse berichten MEYNAUD et al. (36).

Mehrere Berichte über gute klinische Erfolge mit Naftidrofuryl bei Patienten mit zerebralen Gefäßerkrankungen liegen vor (7, 12, 13, 23, 31, 32, 33).

Von weiterem Interesse sind die Beobachtungen, daß auf der Rattenpfote durch Serotonin hervorgerufene Oedeme durch Naftidrofuryl gehemmt werden (17).

HEIDRICH, BARCKOW u. GRAND (24) stellten an Hunden und Menschen fest, daß Naftidrofuryl eine allmähliche Reduzierung des peripheren Gefäßwiderstandes, aber gleichzeitig eine Zunahme des Herzminutenvolumens verursachte, ohne den Aorten- und Venendruck und Herz- und Atemfrequenz zu ändern.

Eigene Untersuchung

a) Fragestellung

Nach den grundlegenden experimentellen und klinischen Erfahrungen mit Naftidrofuryl müßte diese Substanz die Ausbildung eines Kollateralkreislaufs bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien fördern. Dies müßte sich dann auf die Gehstrecke von Patienten mit Claudicatio intermittens signifikant auswirken. Es schien deshalb interessant, die therapeutische Wirkung von Naftidrofuryl auf die Gehstrecke von Patienten mit Claudicatio intermittens unter Bedingungen eines doppelten Blindversuches zu prüfen.

b) Methode der Untersuchung

Behandelt wurden 30 Patienten, bei denen klinisch eine obliterierende Angiopathie im Stadium II bestand. Die Diagnose wurde bei allen Patienten klinisch durch Prüfen der peripheren Pulse, Auskultation und Palpation der Gefäße, durch ein mechanisches Oszillogramm und in 29 von 30 Fällen durch Angio- bzw. Aortographie gesichert.

Eine vergleichende Betrachtung aller Befunde der Placebo- und Naftidrofurylgruppe zeigt eine Ähnlichkeit in ihrem Ausgangswert (Tab. 1).

Alle Patienten litten mindestens an einer obliterierenden Angiopathie des Oberschenkeltyps. Mehrere von ihnen hatten zusätzlich noch Stenosierungen im Beckenbereich. Bei Berücksichtigung der Probanden wurde

streng darauf geachtet, daß keine ernsthaften kardialen, arthrotischen oder allgemeinsklerotischen Veränderungen vorlagen, die zu falschen Angaben über die schmerzfreie Gehstrecke führen könnten.

Die schmerzfreie Gehstrecke, die als Kriterium für den Behandlungserfolg benützt wurde, wurde an zwei hintereinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Medikation, dann jeweils am vierten, siebten, elften und vierzehnten Behandlungstag dreimal gemessen, und zwar vor und unmittelbar nach der Injektion. Dabei erfolgte der Gang auf ebenem Boden mit Laufftempo 120 Schritte pro Minute bei gleichbleibender Schrittlänge, bis die ersten Schmerzen in der Wadenmuskulatur auftraten. Die Gehzeit wurde mit einer Stoppuhr genau bestimmt.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich über vierzehn Tage. Während dieser Zeit erhielten die Patienten 3×1 Drg./die und 2×1 Ampulle intramuskulär. Da am Wochenende aus technischen Gründen eine parenterale Verabreichung ausfallen mußte, nahmen die Patienten an diesen Tagen 3×2 Drg. per. os. Wer von den Patienten Placebo oder Naftidrofuryl erhielten, war uns und dem Patienten selbst nicht bekannt. Vor und während der Behandlung wurde der Blutdruck bei jeder Gehstreckenprobe kontrolliert.

Ergebnisse

Die Tabellen Nr. 2 und 3 geben die an allen Patienten gemessenen Befunde, als Beispiel hier von zwei Patienten, wieder. Eine bessere Übersicht von sämtlichen Patienten, unterteilt nach Placebo- und Naftidrofurylbehandlung, zeigen die Tabellen 4 und 5.

Es wurden an sechs verschiedenen Tagen Gehteste durchgeführt, die wir als 1. bis 6. Testtag bezeichnen werden. Die Gehteste Nr. 1 und 2 entsprechen den zwei Vorbehandlungstagen. Gehtest Nr. 3 entspricht dem 4. Behandlungstag, Nr. 4 dem 7. Behandlungstag und Gehtest Nr. 5 dem 11. Behandlungstag. Der 6. Gehtest entspricht dem 14. und letzten Behandlungstag. Die Gehteste wurden jeweils dreimal vor und nach der Injektion durchgeführt und der arithmetische Mittelwert errechnet. Der gleich nach der Injektion durchgeführte Gehtest diente der Prüfung, ob das Medikament eine rasche Wirkung hat. Nach jeder Injektion wurde außerdem der Blutdruck gemessen um zu prüfen, ob eine allgemeine Vasodilatation eingetreten ist. Diese hätte sich durch einen Blutdruckabfall äußern müssen.

Deskriptive Statistik

Wie aus Tabelle 4 und 5 zu ersehen ist, sind in den beiden Placebo- und Drogengruppen die Ausgangswerte bei einzelnen Patienten verschieden, wenn man jedoch die gesamten Ausgangswerte der beiden Gruppen

miteinander vergleicht, bemerkt man, daß beide Gruppen in ihrer Inhomogenität im Anfangsstadium einander sehr ähnlich sind.

Abb. 1 zeigt die in Prozenten ausgedrückte Zunahme der Gehdauer vom 2. auf den 4., 5. und 6. Testtag. Daraus ist zu ersehen, welche Anzahl der Patienten beider Gruppen sich im bestimmten Gehstreckenbereich am gegebenen Tag befinden und bei welcher Prozentzunahme die Mittelwerte der beiden Gruppen liegen.

Man bemerkt sehr gut, daß die Zunahme der Mittelwerte beider Gruppen vom 2. auf den 6. Testtag sich erheblich unterscheiden. Zwar machen die beiden Gruppen Fortschritte, die Drogengruppe allerdings in wesentlich größerem Ausmaß. Der Haupteffekt manifestiert sich in den ersten Behandlungstagen.

Analytische Statistik

Aus dem analytischen Gesichtspunkt erhebt sich die Frage, ob die gemessenen Gehdauer-Unterschiede der beiden Gruppen zufallsbedingt sind, oder ob sie aus der unterschiedlichen Behandlung resultieren. Die Entscheidung wird auf Grund des Signifikanztestes, auch t-Test genannt, getroffen.

Der Signifikanztest prüft, ob sich zwei voneinander unabhängige Mittelwerte in statistisch gesichertem Ausmaß voneinander unterscheiden, ob also die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten signifikant ist. Der t-Wert wird nach folgender Gleichung berechnet: $t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{S_D}$; $\bar{X}$ und $\bar{Y}$ stellen die Mittelwerte der zwei Stichproben dar, und S_D ist der Fehler der Differenz, berechnet aus der Varianz der beiden Stichproben (42).

Die Berechnung der Gehdauerzunahme vom 2. auf den 4. Testtag zeigt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte auf $P < 0,001$ -Niveau ($t = 3,57$), vom 2. auf den 5. Testtag $P < 0,01$ -Niveau ($t = 3,17$) und vom 2. bis zum 6. Testtag ebenfalls $P < 0,01$ -Niveau ($t = 2,67$).

Traditionsgemäß werden alle Werte unterhalb des 5%-Niveaus ($P < 0,05$) als „statistisch signifikant“ angenommen (21).

Von weiterem analytischen Interesse wäre zu prüfen, ob nach Verabreichung des Medikamentes eine rasche Wirkung, „Kurzzeitwirkung“, eintritt. Dies läßt sich auf ähnliche Weise aus dem Unterschied der Mittelwerte vor und nach der Injektion beider Gruppen berechnen. Der Mittelwertunterschied zeigt sich als nicht signifikant auf dem 5%-Niveau ($t = 1,62$). Siehe auch Abb. 2.

Besonderes Interesse stellt die Frage, ob die Signifikanzwerte bestehen bleiben werden, wenn der mit Naftidrofuryl behandelte Patient Nr. 2, der „Ausreißer“ (s. Abb. 1) bei der Signifikanzberechnung für die „Langzeitwirkung“ nicht mitberücksichtigt wird.

Die Berechnung der Gehdauerzunahme vom 2. auf den 4. Testtag ergibt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte auf $P < 0,001$ -Niveau ($t = 3,57$), vom 2. auf den 5. Testtag $P < 0,01$ -Niveau ($t = 3,03$) und vom 2. bis zum 6. Testtag ebenfalls $P < 0,01$ -Niveau ($t = 2,92$).

Eine Kurzzeitwirkung wurde nicht noch einmal untersucht, da es dabei kein „Ausreißerproblem“ gab.

Diskussion

Alle in Behandlung stehenden Patienten wurden ermutigt, täglich ein systematisch aktives Training in Form von Gehen vorzunehmen. Überdies dürfen die vom Untersucher durchgeführten Gehteste auch als Gehtraining gelten. Diese Übungen führten zu einer Verlängerung der Gehdauer in beiden Gruppen. Dennoch (s. Abb. 1) wurde nachgewiesen, daß eine über den Trainingseffekt hinausgehende Verlängerung der Gehdauer durch Behandlung mit Naftidrofuryl erreicht wurde.

Die mittlere Zunahme, ausgedrückt in Prozenten, lag am 4. Testtag bei 49%, am 5. bei 84% und am 6. bei 111% für die Naftidrofuryl-Gruppe. Ohne dem „Ausreißer“ lagen die Zunahmewerte bei 50%, 71% und 87%, für die Placebo-Gruppe die Mittelzunahmewerte bei 24%, 23,3% und 32%. Dieser Effekt konnte mit dem Signifikanztest auf dem 1/10%-Niveau für den 4. Testtag und auf dem 1%-Niveau für den 5. und 6. Testtag abgesichert werden.

Aus den Daten ist zu ersehen, daß der erste Effekt bezüglich der Zunahme der Gehdauer auf das Gehtraining zurückzuführen ist. Für den weiteren Effekt mußte Naftidrofuryl verantwortlich sein. Während der Mittelwertzuwachs der Placebo-Gruppe im Bereich des 4. Testtages die ganze Behandlung lang bleibt, macht der Mittelwertzuwachs der Naftidrofuryl-Gruppe ständigen Fortschritt. Es scheint, daß die mit Naftidrofuryl behandelte Gruppe eine bessere Kollateralbildung erreicht als die Placebo-Gruppe mit Gehtraining allein.

Dieser Effekt läßt sich mit der früher erwähnten ganglioplegischen, postganglionärhemmenden und der spasmolytischen Wirkung erklären. Ob auch auf die Wirkung der erhöhte Glukose-Transport in den Zellen eine Rolle spielte, bleibt einem künftigen Untersucher zu klären. Die Berichte, die von dieser Eigenschaft des Naftidrofuryls behaupten (36, 41), liegen nur für das Hirngewebe vor, leider aber für kein Muskelgewebe.

Die Versuchsgruppen, obwohl einander ähnlich, waren inhomogen und zu klein ($n = 30$), um sie in Teilkollektive zu gliedern und um eine differente Wirkung auf die verschiedenen Teilkollektive zu prüfen. Eine wesentlich bessere Objektivierung könnte mit einer größeren Versuchs-

gruppe erreicht werden ($n > 100$) und gleichzeitig mit einer korrelationsstatistischen Verarbeitung von weiteren Variablen wie Alter, Risikofaktoren und Lokalisation der Verschlüsse.

Zusammenfassung

Die Untersuchung sollte einen Beitrag leisten zu der Frage, ob die Verabreichung von Naftidrofuryl die Ausbildung von Kollateralbahnen bei Patienten im Stadium II der obliterierenden Angiopathien beschleunigt. Grundlage der Untersuchungsergebnisse war die Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke vor, während und bei Abschluß der Behandlung. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: einer Placebo- und einer Drogen-Gruppe. Die Durchführung erfolgte in Form eines doppelten Blindversuches. Alle Patienten wurden ermutigt, täglich ein Gehtraining vorzunehmen. Die mit Patienten durchgeführten Gehteste dürfen auch als Gehtraining gelten. Auf dieses Gehtraining ist die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke in der Placebo-Gruppe zurückzuführen.

Für die Naftidrofuryl-Gruppe konnte eine über den Trainingseffekt hinausgehende statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Sie ist auf die ganglioplegische, postganglionärhemmende und spasmolytische Wirkung zurückzuführen. Ein Blutdruckabfall wurde nicht beobachtet.

ANAMNESTISCHE DATEN DER NAFTIDROFURYL UND PLACEBO-GRUPPE

ANAMNESTISCHE ANGABEN	ANZahl DER PATIENTEN	DIABETES	HYPERTONIE	HYPERCHOLE- STERIN/MIE	ANGIO- bzw. AORTOGRAPHIE	ALTER (über 60J.)	MARCTUM	OSZILLOGRAPHIE
BEHANDLUNGS- GRUPPE								
NAFTIDROFURYL- GRUPPE	15	2	3	5	15	9	3	4
PLACEBO- GRUPPE	15	3	3	2	14	5	3	5
GESAMT	30	5	6	7	29	14	6	9

Tabelle 1

GEHSTRECKENVERSUCHE

PAG. NR. 2 EDER

DATUM	TAG	TESTTAG	GEHZEIT (SEK.) VOR INJEKTION	MITTELWERT NACH INJEKTION	BLUTDRUCK
30.7.	-2	1	122		160/180
31.7.	-1	2	140		160/180
4.8.	4	3	170	172	140/100
7.8.	7	4	295	340	140/80
11.8.	11	5	354	360	140/90
14.8.	14	6	383	380	180/80

(SIEHE TABELLE 4, LAUFENDE NUMMER 1)

TABELLE 2

GEHSTRECKENVERSUCHE

PAT. NR. 15 MUTZL

DATUM	TAG	TESTTAG	GEHZEIT (SEK.) VOR INJEKTION	MITTELWERT NACH INJEKTION	BLUTDRUCK
27.11.	-2	1	72		140/80
28.11.	-1	2	77		120/80
2.12.	4	3	81	78	125/80
5.12.	7	4	93	57	125/80
9.12.	11	5	101	83	125/85
12.12.	14	6	117	84	130/85

TABELLE 3

(SIEHE TABELLE 5, LAUFENDE NUMMER 7)

MIT NAF-TIDROFURYL BEHANDELTE PATIENTEN

TESTTAG NR.	PATIENT NR.														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	122	27	68	76	56	90	88	45	27	66	93	66	82	25	23
2	140	30	64	81	60	91	90	49	32	78	80	68	85	27	20
3	170	26	78	94	76	95	150	65	65	62	127	80	93	33	35
4	295	37	82	108	92	123	165	81	60	68	128	67	106	42	39
5	354	113	84	178	130	120	175	120	78	62	123	64	118	48	32
6	383	167	90	200	193	112	190	99	72	63	112	77	116	55	36
MITTELWERTE															

GEHSTRECKENVERSTOHE

TABELLE 4

MIT PLACEBO BEHANDELTE PATIENTEN

TESTTAG NR.	PATIENT NR.														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	62	181	172	59	57	57	72	85	70	80	28	71	62	80	27
2	73	224	180	62	53	74	77	90	75	82	40	70	60	82	31
3	72	180	180	64	78	80	81	83	81	88	30	77	74	84	37
4	77	170	150	72	34	67	93	105	102	96	44	74	88	93	40
5	98	172	200	78	70	72	101	140	72	106	61	75	102	100	30
6	98	261	220	114	72	73	117	82	86	110	76	73	100	98	27

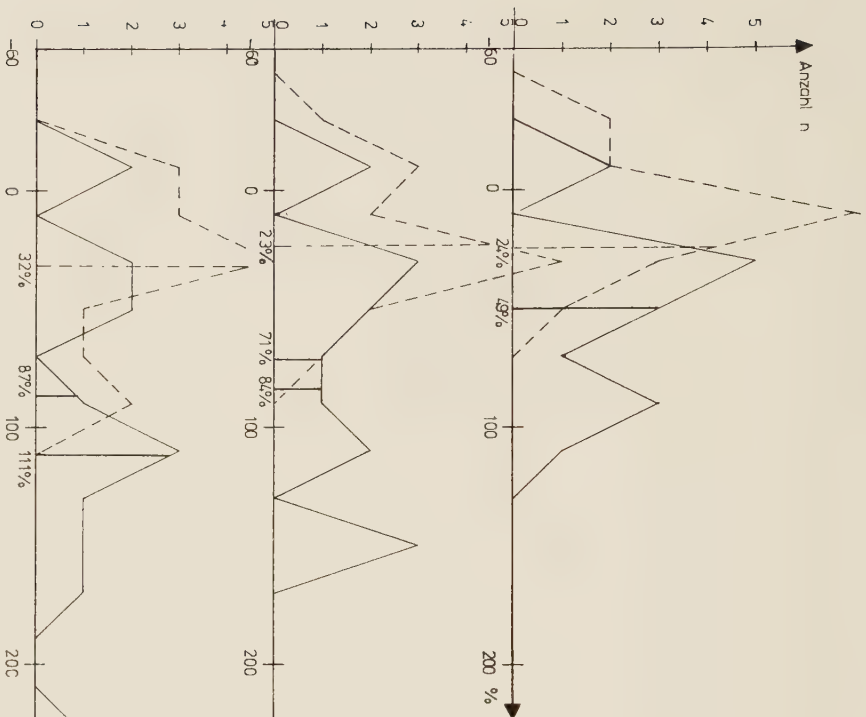
MITTELWERTE

TABELLE 5

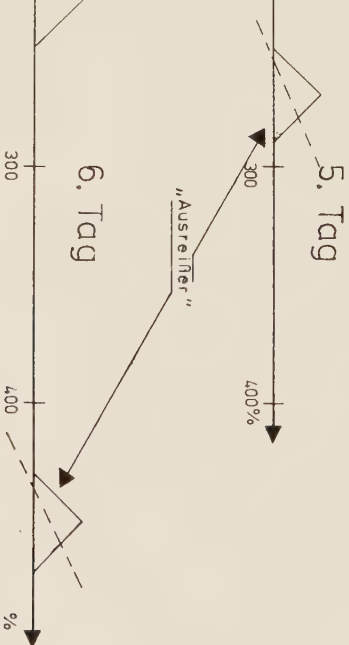
GEHSTRECKENVERSUCHE

Zunahme der Gehdauer [in %] vom
2. Tag auf den

4. Tag



5. Tag



"Ausreißer"

6. Tag

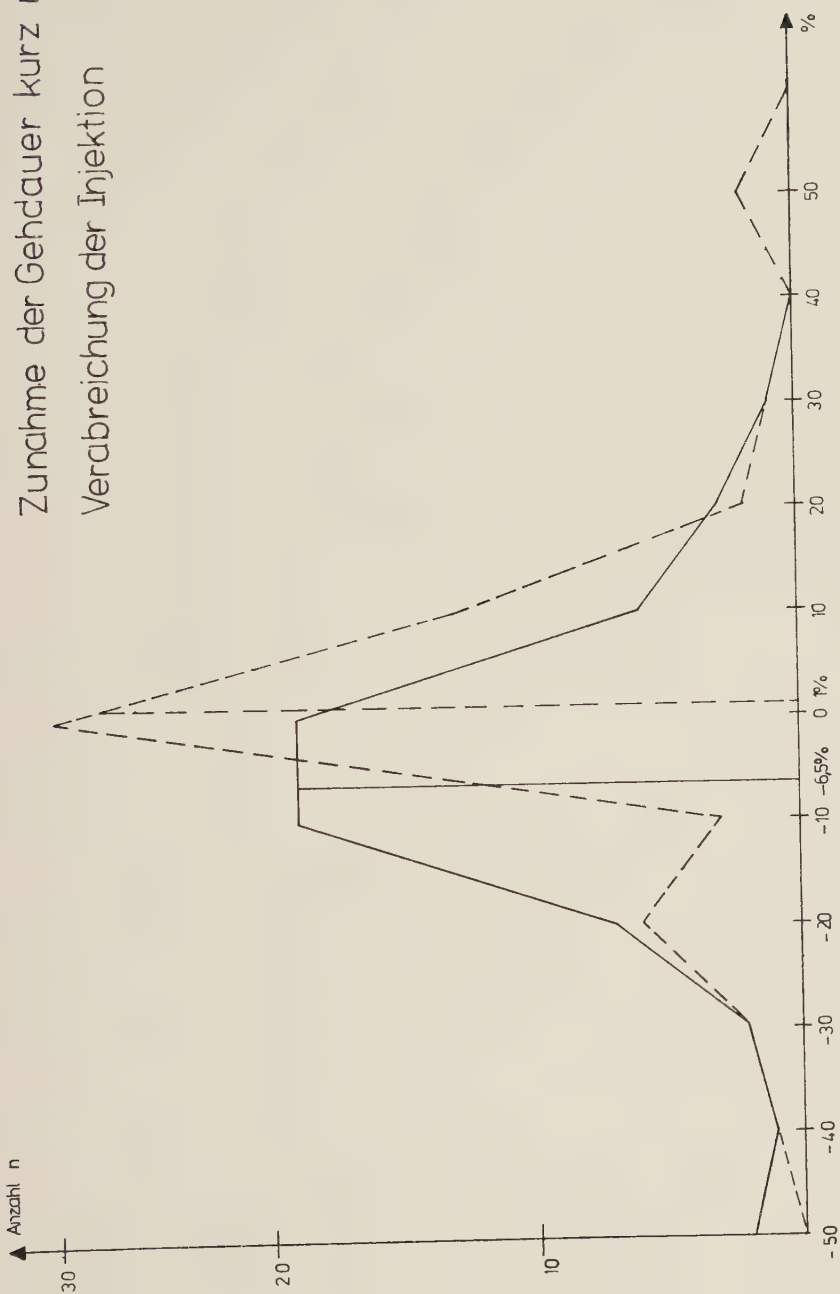


— mit Duso drill behandelte Patienten
- - - mit Placebos behandelte Patienten

| Mittelwerte ohne Berücksichtigung des Ausreißers

Abb. 1

▲ Anzahl n



— mit Dusiadril behandelte Patienten
 - - - mit Placebo behandelte Patienten

Abb. 2

Zunahme der Gehdauer kurz nach
 Verabreichung der Injektion

LITERATUR

1. Albrink, M. J.: Obesity. Cecil-Loeb Textbook of Medicine, Twelfth Edition, S. 1164—1174. (Hg.: Beeson, P. B. and W. McDermott). W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1967.
2. Alemany, J.: Zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl. Therapiewoche, 19, 949 (1969).
3. Becker, H. M.: Naftidrofuryl, eine neue gefäßaktive Substanz in der vorbereitenden Arterien-Gefäßchirurgie. Med. Klinik 65, 359 (1970).
4. Berghaus, H., und Senge, Th.: Erste klinische Erfahrungen mit Dusodril bei arteriellen Verschußkrankheiten. Hippokrates, 39, 82 (1968).
5. Bollinger, A.: Periphere Zirkulation, in: Klinische Pathophysiologie, S. 574—576. (Hg.: Siegenthaler, W.) Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1970.
6. Böttcher, R. und Raithel, D.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Gefäßaktivator Dusodril. Med. Klin. 66, 1571 (1971).
7. Bouvier, J. P. und Chupin, B.: Beeinflussung der intellektuellen Leistung chronischer Cerebralsklerotiker durch Dusodril. Unveröffentl.
8. Bracher, H.: Therapeutische Erfahrungen mit Dusodril — einem neuartigen Medikament zur Förderung der peripheren Durchblutung. Der Landarzt, 44, 1324 (1968).
9. Christmann, W.: Eine neue gefäßwirksame Substanz: Naftidrofuryl. Die Med. Welt, 20, 1628 (1969).
10. Constantinides, P.: Lipid Diposition in Injured Arteries. Archives of Pathology, 85:280—297 (1968).
11. Di Maria, G.: Behandlung von Verschußsyndromen der unteren Extremitäten mit täglichen intraarteriellen Infusionen. La Presse Médicale, 76, 2043 (1968).
12. Danielczyk, W.: Neue therapeutische Aspekte bei der Rehabilitation zerebraler Gefäßerkrankungen. Therapiewoche, 21, 307 (1971).
13. Eichhorn, O.: Zur Behandlung der ischämischen Hirnschädigung. Die Med. Welt, 20, 2314 (1969).
14. Engelberg, H. und Futterman, M.: Cigarette Smoking and Thrombotic Coagulation of Human Blood. Archives of Environmental Health, 14:266—270 (1967).
15. Fontaine, L., Grand, M. und Foltzer, S.: Enregistrement kymographique des variations du débit sanguin coronaire et périphérique par le rotamètre de Shippley-Wilson. Thérapie, 18:1213—1220 (1963).
16. Fontaine, L. et al.: Pharmacologie générale d'une substance nouvelle vasodilatatrice le Naftidrofuryl. Bulletin de Chemie Thérapeutique, 6:463—469 (1968).
17. Fontaine, L. et al.: Étude de l'activité vasodilatatrice du Naftidrofuryl. Bulletin de Chemie Thérapeutique, 1:39—43 (1969).

18. Freis, E. D.: Hypertension and Atherosclerosis. *Am. J. Med.*, 46:735—739 (1969).
19. Frost, H.: Zur Pathogenese obliterierender Arterienprozesse bei Hypercholesterinämie. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, 2:351—359 (1969).
20. Frost, H., Hess, H. und Richter, I.: Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlusskrankheiten. *Klin. Wschr.*, 20:1099—1104 und 47:245—249 (1969).
21. Ganong, W. F.: Review of Medical Physiology, 5. ed., S. 541. Lange Medical Publications. Palo Alto, Calif. 1971.
22. Geiler, G.: Die diabetische Angiopathie aus der Sicht des Pathologen. *Dtsch. med. Wschr.* 92:1640—1642 (1967).
23. Hammer, F.: Klinische Erfahrungen mit Dusodril bei zerebralen Durchblutungsstörungen. *Therapiewoche*, 19, 2538 (1969).
24. Heidrich, H., Barckow, D. und Grand, M.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur hämodynamischen Wirkungsweise von Naftidrofuryl. *Arzneimittel-Forschung*, 22, 1001 (1972).
25. Hess, H.: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen, Urban & Schwarzenberg, München 1959.
26. Hess, H.: Behandlung der chronischen Extremitätenarterienverschlüsse. *Dtsch. med. Wschr.* 24:1295—1296 (1969).
27. Hess, H.: Antikoagulation zur Therapie chronischer arterieller peripherer Durchblutungsstörungen. *Therapiewoche*, 22, 9, 649 (1972).
28. Hess, H.: Krankheiten der Arterien, in: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Band I, 2:1—18 (Hg.: Hornbostel, H., Kaufmann, W. und Siegenthaler, W.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
29. Kannel, W. B. et al.: Intermittent Claudication Incidence in the Framingham Study. *Circulation*, Vol. XLI: 875—883 (1970).
30. Kappert, A.: Klinische Erfahrungen mit einer neuen vasoaktiven Substanz: Dusodril. *Zeitschrift für Therapie*, 5, 82 (1967).
31. Kaufmann, J. und Förster, W.: Behandlungsergebnisse bei peripheren und zerebral-vaskulären Durchblutungsstörungen nach Anwendung von Dusodril. *Der Landarzt*, 46, 688 (1970).
32. Klein, K.: Über Veränderungen hämodynamischer Parameter im Hirnkreislauf nach vasoaktiver Pharmakotherapie. *Herz-Kreislauf*, 3, 189 (1971).
33. Klemm, J.: Klinisch-experimentelle Prüfung von Dusodril auf die periphere Extremitätendurchblutung und auf die cerebrale Durchblutung. Unveröffentl.
34. Kriesmann, A. und Sauer, E.: Behandlung des primären und sekundären Raynaud-Syndroms mit Naftidrofuryl (Dusodril®). *Dtsch. med. J.*, 22, 743 (1971).
35. Lynen, F.: Cholesterol und Arteriosklerose. *Naturwissenschaftliche Rundschau*, Band 25, 10:382—387 (1972).
36. Meynaud, M., Grand, M. und Fontaine, L.: Wirkung von Naftidrofuryl auf den energieliefernden Stoffwechsel des Gehirns. *Arzneimittel-Forschung* (im Druck).
37. Mulcahy, R. and Hickey, N.: The role of cigarette smoking in the causation of Atherosclerosis. *Geriatrics*, 22:165—174 (1968).
38. Nöbbe, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakotherapie arterieller Verschlusskrankheiten. *Med. Welt*, 13:462—465 (1972).
39. Perrin, A.: Zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl (Unveröffentl.).

40. P u e l, P. et al.: Effets du Praxilene sur le débit musculaire des arteritiques determination des clearances au xenon 133. *Information Therapeutique*, 6:15—20 (1968).
41. Q u a d b e c k, G.: Erste experimentelle Untersuchung zur Frage der Wirkung von Dusodril auf die cerebrale Ernährung. (Unveröffentl.).
42. R e n n e r, E.: Mathematisch-statistische Methoden in der praktischen Anwendung. S. 29—35. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg 1970.
43. R o b b i n s, S. L., and A n g e l l, M.: *Basic Pathology*, S. 224, W. B. Saunders Co. Phil., London, Toronto, 1971.
44. S c h i m a n s k i, K.: Diagnose und Therapie chronischer peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. *Med. Welt*, 21, 1397 (1970).
45. S i c a r d, A.: Naftidrofuryl, ein peripherer Vasodilatator. *La Presse Médicale*, 76, 1015 (1968).
46. T a b o r s k y, R. G.: Atherosclerosis: A physical-thermodynamic Hypothesis for its Genesis. *J. Theoret. Biol.* 16:147—150 (1967).

LEBENS LAUF

Am 3. 5. 1937, bin ich Bohdan R. Czepak, als Sohn des Lehrers Mykola Czepak und seiner Ehefrau Anna, geb. Wulczak, in Shpikolosy (Ukraine) geboren.

Von 1947 bis 1949 besuchte ich das Ukrainische Gymnasium in Heidenau. Anschließend wanderten meine Eltern in die U.S.A. aus, wo ich bis 1955 die High-School in Warren, Ohio besuchte. Nach Abschluß der High-School absolvierte ich die Youngstown-Universität in Ohio, naturwissenschaftliche Richtung mit Hauptfach Chemie und erhielt dort den Titel: „Bachlor of Arts“.

Im Jahre 1962 kam ich nach Deutschland und arbeitete als Lehrer für „Army Education Center“ und gleichzeitig als „Monitor“ für die Universität Maryland in München. Zur gleichen Zeit begann ich auch das Medizinstudium an der Universität in München, wo ich im Jahre 1970 das Staatsexamen bestand. Seit diesem Zeitpunkt stehe ich in chirurgischer Fachausbildung.

